

УДК 577.115

МЕХАНИЗМЫ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР)

© 2024 г. Е. С. Обухова^{1, *}, С. А. Мурзина^{2, **}

¹Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт,
Петрозаводск, 185003 Россия

²Институт биологии – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра
“Карельский научный центр Российской академии наук”, Петрозаводск, 185910 Россия

*e-mail: Obyhova_elen@mail.ru

**e-mail: murzina.svetlana@gmail.com

Поступила в редакцию 13.05.2024 г.

После доработки 30.05.2024 г.

Принята к публикации 05.07.2024 г.

Среди многообразной биологической активности жирных кислот (ЖК) можно выделить способность оказывать бактерицидное действие на микроорганизмы или ингибировать их рост. Несмотря на то, что механизмы антибактериального действия ЖК изучены не до конца, наиболее распространенной их мишенью является клеточная мембрана, где ЖК вызывают повышение проницаемости и последующий лизис клетки, что приводит к нарушению цепи переноса электронов, разобщению окислительного фосфорилирования, угнетению ферментативной активности и потребления питательных веществ. Помимо действия на клеточные мембраны, ЖК обладают способностью нарушать процессы метаболизма микроорганизмов, ингибировать репликацию ДНК/РНК и влиять на экспрессию генов вирулентности. Кроме того, в настоящее время описывают нетрадиционные механизмы антимикробного действия ЖК, такие как ингибирование горизонтального переноса генов, чувства кворума и нарушение работы эффлюкс-помп. Многообразие противомикробных механизмов и широкий спектр активности ЖК определяют их высокий биотехнологический потенциал и делают актуальными дальнейшие исследования механизмов действия на биологические системы.

Ключевые слова: жирные кислоты, противомикробная активность, антибактериальные липиды

DOI: 10.31857/S0555109924060029 EDN: QGYDTS

Жирные кислоты (ЖК) находятся в организме в основном в связанном состоянии, реже в свободной или незэтерифицированной форме, являются одними из самых лабильных компонентов липидов и характеризуются своей полифункциональностью [1]. Жирнокислотные компоненты липидов сравнительно быстро включаются в адаптивные реакции, а совокупность разнообразных ЖК обеспечивает организму как в обычных, так и в экстремальных условиях, возможность избирать альтернативные пути реагирования: регуляция жидкостности биомембран, изменение активности липопротеидных ферментов без изменения концентрации белка, синтез биологически активных веществ типа простагландинов, лейкотриенов и других, источником которых являются полиненасыщенные жирные кислоты и др.[2]. Следует отметить, что ЖК-компоненты составляют гидрофобные “хвосты” в структуре фосфолипидов (ФЛ), липидов биологической мембраны. При этом биологическая мембрана бактерий по качественному

и количественному составу ФЛ сильно отличается от таковой у эукариот, для которых характерны ФЛ или 1,2-диацилфосфоглицериды и именно ФЛ, в том числе их ЖК-компоненты, выполняют особую функциональную роль у бактерий. Например, морская бактерия *Nyphomonas jannaschiana* VP-2T содержит совершенно иные ФЛ – гликозилдиацилглицерина в форме нейтрального глюкозил-диацилглицерина (ДАГ), умеренно кислого глюконозил-диацилглицерина и сильно кислого тауринидглюкуронозил-диацилглицерина (25, 41 и 32% соответственно), а также ЖК как моно- и диэферы глюкуроновой кислоты [3]. Однако другая морская аэробная гетеротрофная грамотрицательная бактерия *Cyclobacterium marinus* имеет повышенное содержание ФЛ и при этом на долю фосфатидилэтаноламина приходится 29%, а фосфатидилхолина – только 7%.

Жирные кислоты – это одноосновные карбоновые кислоты, углеводородная цепь с различным количеством атомов углерода, которая ограничена

с одного конца COOH карбоксильной группой атомов, а с другой CH_3 метильной группой. В составе липидов ЖК находятся в эстерифицированной форме (связанное состояние).

Жирные кислоты разделяют на три основных класса в зависимости от количества двойных связей в основной цепи атомов углерода. Выделяют насыщенные ЖК (**НЖК**), которые характеризуются отсутствием двойных связей в цепи, мононенасыщенные ЖК (**МНЖК**), имеющие одну двойную связь в *цис*-конфигурации и полиненасыщенные ЖК (**ПНЖК**), содержащие 2–6 двойных связей в *цис*-конфигурации [4], которые в природных ненасыщенных ЖК изолированы друг от друга или не сопряжены (то есть всегда отделены двумя простыми связями или одной метиленовой группой) (рис. 1).

Номенклатура ЖК основывается на количестве атомов углерода, составляющих углеводородную цепь, наличии и количестве двойных связей, и их положении в цепи. Так, общая формула ЖК может быть представлена следующим образом: $x:(n-z)_{cis}$, где x – количество атомов углерода в цепи, y – количество двойных связей, $(n-z)$ – расположение двойной связи между атомами углерода, при их

нумерации с атома углерода карбоксильной группы. Формула завершается обозначением *цис*- или *транс*-конфигурации двойных связей.

Полиненасыщенные жирные кислоты во многом определяют внутреннюю структуру биологических мембран и условия работы интегральных белков [5]. Ряд экспериментальных данных [5, 6] свидетельствуют о том, что если липиды с полиненасыщенными цепями участвуют в образовании специфического микроокружения интегральных белков, то в силу своих физико-химических свойств они могут способствовать поддержанию надлежащей конформационной подвижности этих белков и ослаблять негативное воздействие факторов среды на их активность, тем самым, способствуя нормальному функционированию.

В 1940 гг. Бертеншоу предоставил одни из первых доказательств антимикробного действия липидов, установив, что липиды кожи человека убивают золотистый стафилококк [7]. В дальнейшем он предположил и подтвердил, что основной липидной фракцией, проявляющей антибактериальную активность, являются ЖК [8].

В настоящее время описано как бактериостатическое, так и бактерицидное действие ЖК в отношении различных групп микроорганизмов, имеющих значение в инфекционном процессе [9–11].

Установлено, что антибактериальные свойства ЖК проявляют себя в реакциях врожденного иммунитета человека и животных для защиты от патогенных микроорганизмов, в том числе в защите от бактерий со множественной лекарственной устойчивостью [9, 12, 13].

Антибактериальная активность ЖК определяет их высокий биотехнологический потенциал для создания противомикробных средств. При этом становится чрезвычайно важным изучение механизмов антимикробного действия ЖК, понимание которых составляет основу разработки новых антибактериальных соединений для лечения широкого спектра инфекционных заболеваний.

МЕХАНИЗМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Механизмы антибактериального действия ЖК, связанные с активностью в отношении мембраны клетки. Литическое действие в отношении мембран бактериальных клеток является наиболее изученным и распространенным противомикробным механизмом действия ЖК [12, 14, 15]. Являясь амфипатическими, ЖК способны влиять на мембраны, приводя к их дестабилизации и последующему ингибированию роста или гибели микробной клетки. В основе этих процессов лежат повышение проницаемости мембраны клеток, нарушение цепи переноса электронов и разобщение окислительного

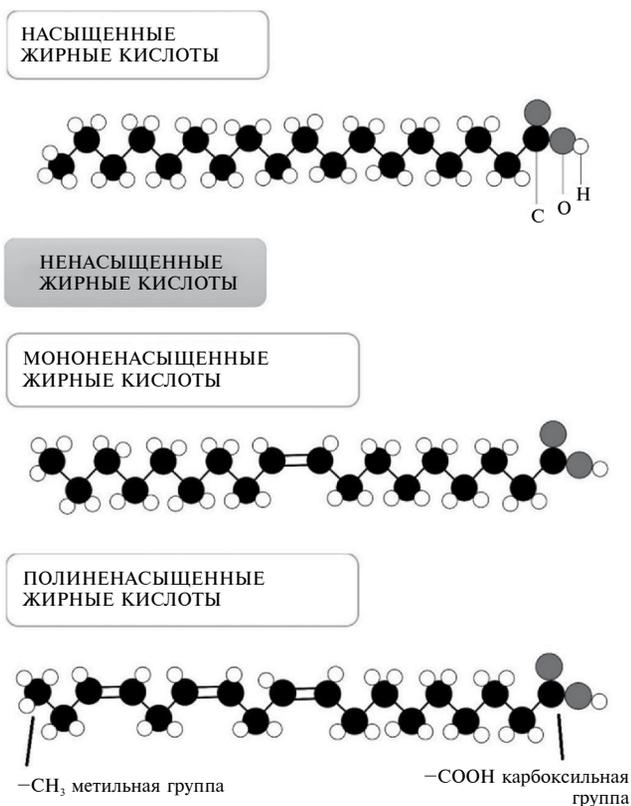


Рис. 1. Структурные формулы стеариновой кислоты, 18:0 – насыщенная жирная кислота, олеиновой кислоты, 18:1(n-9) – мононенасыщенная жирная кислота, α -линоленовой кислоты, 18:3(n-3) – полиненасыщенной жирной кислоты (n-3) семейства.

фосфорилирования, а также ингибирование мембранной ферментативной активности и нарушение потребления питательных веществ [10].

Повышение проницаемости мембраны и лизис клеток. Взаимодействие противомикробных липидов с мембранами бактериальных клеток может увеличить проницаемость мембраны, вызвать утечку цитозоля и, в конечном итоге, привести к лизису клеток микроорганизмов. В работе Карсона с соавт. [15] установлено, что такие ненасыщенные жирные кислоты, как олеиновая кислота 18:1(n-9) и линолевая кислота 18:2(n-6) способны увеличивать проницаемость мембраны и вызывать лизис бактериальных клеток *Streptococcus faecalis*. В исследованиях Томпсона с соавт. [17] с помощью электронной микроскопии выявлено, что обработка *Helicobacter pylori* линолевой кислотой, 18:3(n-3), индуцирует лизис бактериальных клеток. Бергссон с соавт. обрабатывали *S. aureus* различными ЖК, включая каприновую кислоту 10:0, и продемонстрировали последующую дезинтеграцию бактериальной мембраны [18].

Основной предполагаемый механизм действия ЖК как противогрибковых агентов заключается в том, что они могут внедряться в липидные бислои грибковых мембран, нарушая их целостность и приводя к неконтролируемому высвобождению внутриклеточных электролитов и белков, что, в итоге, опосредует дезинтеграцию цитоплазматической мембраны грибковых клеток [19, 20].

Нарушение цепи переноса электронов и разобщение окислительного фосфорилирования. Цепь переноса электронов — это ключевой комплекс, состоящий из переносчиков электронов и источника энергии — аденозинтрифосфата (АТФ) и комплекса ферментов. Когда один из этапов цепи переноса электронов и окислительного фосфорилирования прерывается, бактериальным клеткам недостаточно энергии для функционирования, что приводит к ингибированию роста клеток и, в конечном итоге, к гибели клеток [12]. В исследовании Гринвэй с соавт. [21] наблюдали нарушение цепи транспорта электронов у *S. aureus* при обработке клеток линолевой кислотой.

Ингибирование мембранной ферментативной активности и потребления питательных веществ. Ингибирование активности мембранно-ассоциированных ферментов — важный механизм, с помощью которого антимикробные липиды влияют на мембраны бактериальных клеток. Исследования Вон с соавт. [22] показали, что ненасыщенные ЖК, такие, как олеиновая, линолевая и арахидоновая кислоты демонстрируют значительное ингибирование активности мембрано-ассоциированного фермента — глюкозилтрансферазы, что приводит к ингибированию роста бактериальных клеток [22].

Механизмы антибактериального действия жирных кислот, не связанные с активностью в отношении мембраны клетки. Помимо действия на мембраны,

ЖК обладают способностью нарушать процессы метаболизма микроорганизмов, ингибировать репликацию ДНК/РНК [23], влиять на экспрессию генов вирулентности [12], приводя к гибели бактериальные клетки.

Известно, что экзогенные ЖК и их смеси могут нарушать биосинтез ЖК бактериями. В исследованиях Женг с соавт. [11] установлено, что ненасыщенные кислоты, включая пальмитолеиновую кислоту, 16:1(n-9), олеиновую, линоленовую и арахидоновую кислоты, ингибируют бактериальную редуктазу белка-носителя еноилацила (FabI), необходимого для синтеза ЖК. Другие авторы показали, что пальмитолеиновая кислота является неподходящим субстратом для биосинтеза фосфолипидов у *S. aureus*, ЖК накапливалась в клетке и нарушала метаболизм микроорганизма [24].

Ингибирование биосинтеза ЖК у бактерий также может быть механизмом, ответственным за их противогрибковую активность. Например, было обнаружено, что 6-нонадециновая кислота препятствует биосинтезу сфинголипидов и подавляет рост штаммов *Candida albicans* [25].

Ингибирование репликации ДНК/РНК — является традиционным механизмом действия противомикробных химиотерапевтических средств [8]. В исследованиях Санабриа—Риос с соавт. [26, 27] пальмитоолеиновая кислота проявила ингибирующую активность в отношении ДНК-гиразы (фермента, контролирующего репликацию ДНК в клетках бактерий), тем самым действуя на полирезистентный штамм *S. aureus*.

Интересным свойством ЖК является их способность влиять на экспрессию бактериальных генов вирулентности. В работе Уитей с соавт. [28] было показано, что линолевая кислота и ее конъюгированная форма как *in vivo* так и *in vitro* способны ингибировать ген *Vibrio cholerae* ответственный за продукцию холерного токсина — основного фактора патогенности холерного вибриона, приводящего к секреторной диарее. Кроме того, Кенни с соавт. [7] определили, что линолевая кислота может изменять гены синтеза пептидогликана у *S. aureus* и тем самым опосредовать разрушение клеточной стенки бактерии [7].

Установлено, что экспрессия некоторых токсинов, гемолизина, ферментов, обуславливающих лекарственную устойчивость, а также феномен ронения у *Proteus mirabilis* подавляются в присутствии различных насыщенных и ненасыщенных свободных ЖК (СЖК) [29, 30].

Есть предположение, что СЖК могут влиять на экспрессию бактериальных факторов вирулентности, путем нарушения передачи сигналов между клетками [12]. Таким образом, насыщенные и ненасыщенные СЖК могут предотвратить начальную бактериальную адгезию и последующие процессы биопленкообразования [31–33]. Следует отметить, что

помимо непосредственного губительного действия на микроорганизмы СЖК создают условия неблагоприятные для жизнедеятельности некоторых бактерий за счет поддержания кислого рН кожи и формирования тем самым барьерного гомеостаза [34].

НЕТРАДИЦИОННЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

В настоящее время выделяют нетрадиционные механизмы действия ЖК, сущность которых связана не с непосредственным лизисом микробных клеток, а с нарушением механизмов повышения вирулентности и антибиотикорезистентности бактерий. К таким механизмам относятся ингибирование горизонтального переноса генов (ГПГ), ингибирование чувства кворума (QS) и нарушение работы эффлюкс-помп, участвующих в формировании устойчивости к антибиотикам [23].

ГПГ является чрезвычайно быстрым механизмом приобретения антибиотикорезистентности, играющим ключевую роль в развитии и распространении устойчивости бактерий к антибиотикам [35].

В работе Касайллас–Варгас с соавт. [36] установлено, что 2-алкиновые ЖК являются ингибиторами конъюгации и активно нарушают перенос плазмид IncF, IncW и IncH (плазмиды резистентности и, контроля устойчивости к действию отдельных неблагоприятных факторов) у широкого круга патогенных бактерий, в том числе *Escherichia*, *Salmonella*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. В опытах *in vivo* (в пресной воде и кишечнике мыши) было установлено, что 2-гексадеценовая кислота способна блокировать конъюгацию у *E. coli* с эффективностью в 90% [37].

Чувство кворума (QS) — это молекулярный механизм, с помощью которого бактерии передают друг другу сигналы для коллективной адаптации в соответствии с плотностью клеток и окружающей средой [23]. Чувство кворума основано на системе молекулярных связей, позволяющих синхронизировать экспрессию определенных генов, регулирующих, помимо прочего, экспрессию факторов вирулентности и синтез биопленки [38].

В исследованиях на *Acinetobacter baumannii* показано, что МНЖК, такие, как пальмитолеиновая и миристолеиновая значительно снижают экспрессию гена *abaR* в системе *AbaIR QS*, ответственной за синтез биопленки [33].

При изучении действия линолевой, олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот на аутоиндуктор-2 (AI-2) который играет ключевую роль в межклеточной коммуникации бактерий, установлено, что эти ЖК ингибируют AI-2 в диапазоне от 25 до 99% [39]. В исследовании Джин-Хуянг Лии с соавт. [40] установлено, что ЖК со средней длиной

цепи имитируют молекулу фарнезола QS, что приводит к снижению биопленкообразования и вирулентности *Candida albicans*.

В развитии устойчивости бактерий к антибиотикам важную роль играют эффлюкс системы или эффлюкс-помпы, локализованные в цитоплазматической мембране бактериальной клетки [41]. Эффлюкс системы — это белки-переносчики, способные к активному выведению широкого спектра различных по структуре антимикробных соединений [42] и опосредующие развитие лекарственной устойчивости, в том числе множественной [43].

В работе Дасаграндхи с соавт. [44] показано, что одним из механизмов действия фурановой ЖК является ингибирование эффлюкс-помпы *NorA* у *S. aureus* MRSA, активность которой обеспечивает золотистому стафилококку устойчивость к фторхинолонам, некоторым антисептикам и дезинфицирующим средствам [45].

В другом исследовании сообщается, что линолевая и олеиновая кислоты обладают синергической антибактериальной активностью в сочетании с эритромицином против MRSA и, возможно, действуют путем ингибирования эффлюкс-систем микроорганизма [46].

Обобщающая схема известных механизмов антибактериального действия ЖК приведена на рис. 2.

ОСОБЕННОСТИ АНТИМИКРОБНОГО СПЕКТРА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Хорошо известно, что ЖК проявляют антимикробную активность в отношении широкого круга патогенов, при этом антибактериальная активность каждой кислоты определяется структурой и зависит от длины углеродной цепи, наличия, количества, положения и ориентации двойных связей [10, 12, 15]. Группа —ОН карбоксильной группы в ЖК также влияет на противомикробную активность, так, метилированные СЖК часто имеют пониженную активность или вообще не проявляют активности [11].

Среди насыщенных ЖК наиболее активные имеют 10 или 12 атомов углерода в цепи и антибактериальная эффективность имеет тенденцию к снижению по мере увеличения или уменьшения длины цепи [47, 48].

Значительной антибактериальной активностью обладает лауриновая кислота 12:0, в спектре антимикробного действия которой в основном Gram-положительные микроорганизмы. Установлено, что лауриновая кислота ингибирует рост *S. aureus* и *S. pneumoniae*, проявляя при этом меньшую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli* и *Salmonella* spp. [49]. В другом исследовании показано, что лауриновая кислота обладает

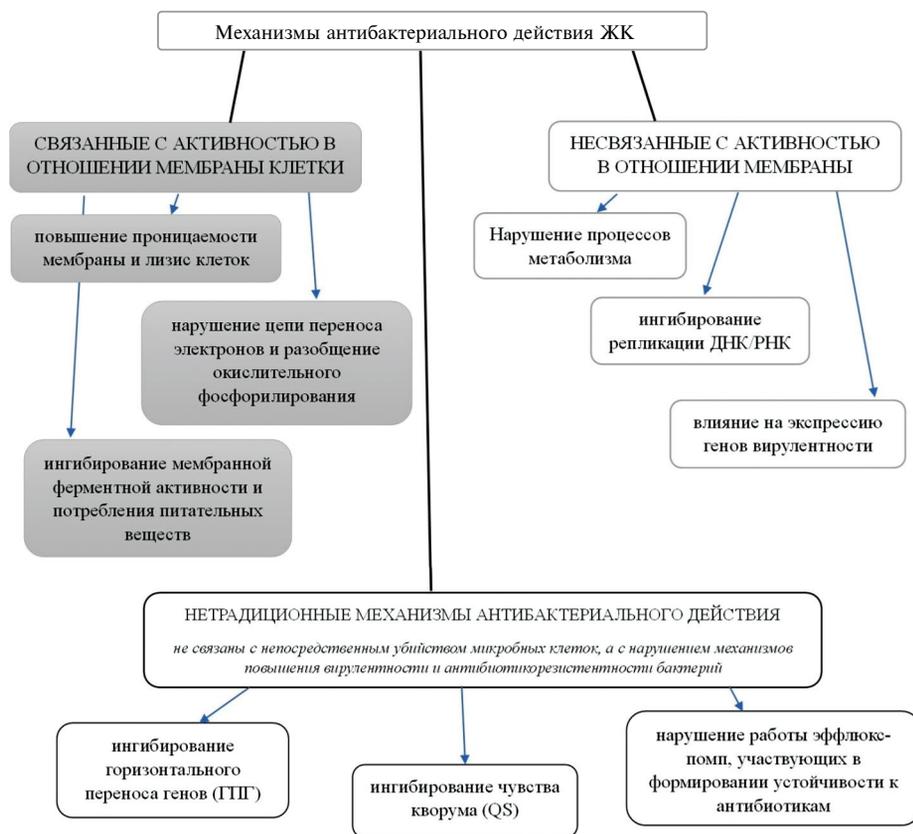


Рис. 2. Обобщающая схема известных механизмов антибактериального действия жирных кислот.

антибактериальным действием в отношении первую хотя бы полностью *S. agalactiae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* и *S. aureus* и не проявляет активность в отношении грамотрицательных *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens* [50].

В более раннем исследовании при систематическом изучении насыщенных ЖК с углеводородными цепями длиной от 6 до 18 атомов углерода было установлено, что лауриновая кислота, имеющая длинную цепь из 12 атомов углерода, также проявляет наиболее сильную активность в отношении ингибирования роста грамположительных бактерий, включая *S. aureus* [9].

В исследовании [51] показано, что лауриновая кислота проявляет антимикробную активность в концентрации 400 мкг/мл в отношении метициллин-чувствительных золотистых стафилококков (MSSA) и MRSA. В исследовании Ватанабе с соавт. [52] установлено, что каприловая, каприновая и лауриновая кислоты оказывали бактерицидное действие в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Кроме того, лауриновая кислота продемонстрировала антимикробную активность в отношении изолятов *Clostridioides difficile* (грамположительного, анаэробного спорообразующего

патогена) за счет усиления выработки активных форм кислорода и последующего разрушения клеточной мембраны, а также за счет ингибирования процесса прорастания спор [53]. В другом исследовании на *C. difficile* было показано, лауриновая кислота оказывала наибольшее ингибирующее воздействие на рост исследуемого микроорганизма в то время как каприновая (10:0) и каприловая кислоты (8:0) подавляли рост, но в меньшей степени [54], что подтверждает предположение о влиянии структуры ЖК на антибактериальную активность.

В недавних исследованиях [40] по изучению противогрибкового действия ЖК было показано, что насыщенные кислоты со средней длиной цепи (C7:0, C8:0, C9:0, C10:0, C11:0) проявляют противомикробную активность в отношении *Candida albicans* при минимальной ингибирующей концентрации от 100 до 200 мкг/мл и ингибируют биопленкообразование на 75% при концентрации 2 мкг/мл. В литературе сообщается, что насыщенные ЖК проявляют ингибирующую активность как в отношении грамположительных, так и в отношении и грамотрицательных бактерий [13, 11, 47].

Таблица 1. Активность некоторых жирных кислот в отношении распространенных патогенов человека

Жирная кислота	Активность		
	ГР (+)	ГР (-)	Другие микроорганизмы
Каприловая кислота 8:0		<i>E. coli</i> [56]	
Каприновая кислота 10:0	<i>S. aureus</i> [18], стрептококки группы А и группы В, <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> [9], <i>M. tuberculosis</i> [57]	<i>E. coli</i> [56]	<i>C. albicans</i> [20] <i>Candida</i> sp. [9]
Ундецеленовая кислота 11:0			<i>M. audouinii</i> , <i>Epidermophyton inguinale</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> и <i>Trichophyton mentagrophyte</i> [55]
Лауриновая кислота 12:0	<i>Clostridium difficile</i> [53], <i>S. aureus</i> [9, 15, 49, 52], <i>MPCA</i> [9, 51], <i>S. agalactiae</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. sanguinis</i> [50], стрептококки группы А и группы В [9, 18], <i>S. pneumonia</i> , <i>M. tuberculosis</i> [49]	<i>E. coli</i> [49, 56], <i>Salmonella</i> sp. [49] <i>H. pylori</i> [15]	<i>Candida</i> sp. [9, 58], <i>Candida albicans</i> [15]
Миристиновая кислота 14:0	Стрептококки группы А и группы В, <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> [9], <i>M. tuberculosis</i> [57]	<i>E. coli</i> [56]	<i>Candida</i> sp. [9]
Пальмитиновая кислота 16:0	<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i> [16], стрептококки группы А и группы В, <i>S. epidermidis</i> [9]	<i>E. coli</i> [56]	
Стеариновая кислота 18:0	<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i> [16]	<i>E. coli</i> [56]	
Пальмитолеиновая кислота 16:1(n-7)	Стрептококки группы А и группы В [18]	<i>A. baumannii</i> [33]	
Олеиновая кислота 18:1n-9	<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i> [16]		
Линолевая кислота 18:2n-6	<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i> [16], стрептококки группы А и группы В [9], <i>M. tuberculosis</i> [57, 59]		<i>Candida</i> sp.[9]
α-Линоленовая кислота 18:3n-3	<i>M. tuberculosis</i> [59]		
Эйкозопентаеновая кислота 20:5n-3	<i>Streptococcus mutans</i> [60], <i>S. epidermidis</i> и <i>S. aureus</i> [61]	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> [62]	<i>Trichomonas vaginalis</i> [64]
Докозагексоеновая кислота 22:6n-3	<i>Streptococcus mutans</i> [60], <i>S. epidermidis</i> и <i>S. aureus</i> [61]	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> [62], <i>H.pylori</i> [63, 65]	<i>C. albicans</i> [40]
Арахидоновая кислота 20:4n-6	<i>S. pneumonia</i> [66], <i>M.tuberculosis</i> [57]		<i>C. albicans</i> [40]

Есть предположение, что ненасыщенные ЖК обладают большей эффективностью как противомикробные агенты, чем насыщенные кислоты [12], при этом бактерицидная активность ненасыщенных ЖК увеличивается со степенью ненасыщенности [47] а также с длиной цепи [10, 11]. При изучении линолевой и олеиновой кислот обнаружено, что ненасыщенные ЖК в форме соли с *cis*-конфигурацией и увеличением числа двойных связей повышают антибактериальную активность при использовании отдельно или в сочетании с антибиотиками [46].

Многочисленные исследования подтверждают, что длинноцепочечные ненасыщенные ЖК обладают бактерицидным действием по отношению к важным патогенным микроорганизмам, включая устойчивый к метициллину золотистый стафилококк, *Helikobacter pylori* и микобактерии [11].

Установлено, что короткоцепочечные ЖК обладают выраженными фунгистатическими свойствами [15], ундециленовая кислота проявляет противогрибковую активность в отношении *Microsporum audouinii*, *Epidermophyton inguinale*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophyte* [55].

В табл. 1 приведена противомикробная активность некоторых ЖК в отношении микроорганизмов, являющихся частыми возбудителями инфекций человека.

* * *

Таким образом, противомикробные свойства ЖК хорошо известны и представляют большой интерес для использования в качестве средств лечения и профилактики инфекционных заболеваний как альтернатива классическим антибактериальным препаратам или в комплексе с последними.

За последние несколько десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании относительной эффективности и спектра антибактериальной активности различных классов противомикробных липидов, что, в свою очередь, позволило выявить наиболее перспективных кандидатов в лекарственные средства. Исследования ЖК были дополнены их подтвержденными традиционными антибактериальными механизмами, такими как нарушение цитоплазматической мембраны, ингибирование метаболических путей, ингибирование репликации ДНК/РНК и влияние на экспрессию бактериальных генов вирулентности. Более того, нетрадиционные механизмы, к которым относятся ингибирование горизонтального переноса генов, QS и нарушение работы эффлюкс-помп, учитываются как возможный механизм действия ЖК для снижения устойчивости бактерий к антибиотикам или уменьшения развития вирулентности бактерий.

В настоящий момент экспериментальные работы по изучению механизмов действия ЖК

дополняются исследованиями, направленными на определение корреляции свойств с физико-химическими параметрами, такими как длина цепи, наличие, количество, положение и ориентации двойных связей. При этом следует отметить, что исследования обычно включают модельные системы, которые не являются полностью аналогичными сложным бактериальным клеточным структурам, что затрудняет изучение механизмов действия ЖК. Кроме того, антибактериальные липиды могут обладать множественным действием на целевые группы микроорганизмов, что в ряде случаев может вызывать разногласия в представлении об основных направленностях антимикробного действия ЖК.

Исходя из представленного, требуется дальнейшее совершенствование исследований молекулярных основ взаимодействий противомикробных липидов с микроорганизмами *in vivo*, что, с учетом расширяющего спектра экспериментальных инструментов, позволит более глубоко изучить механизмы антимикробного действия ЖК и использовать противомикробные агенты на их основе в практической деятельности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ. Статья подготовлена в рамках государственного задания КарНЦ РАН FMEN-2022-0006.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ. В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tocher D.R., Fonseca-Madrigal J., Bell J.G., Dick J.R., Henderson R.J., Sargent J.R.* // *Fish Physiol. Biochem.* 2002. V. 26. P. 157–170.
2. *Hochachka P.W., Somero G.N.* *Bio-Chemical Adaptation: Mechanism and Process in Physiological Evolution.* N.Y.: Oxford University Press, 2002. 466 p.
3. *Батраков С.Г., Никитин Д.И., Ружицкий А.О., Оранская М.С.* // *Биоорганическая химия.* 1998. Т. 24. № 10. P. 768–777.
4. *Antonny B., Vanni S., Shindou H., Ferreira T.* // *Trends in Cell Biology.* 2015. V. 25. № 7. P. 427–436.
5. *Рабинович А.Л., Punamtu П.О.* // *Успехи современной биологии.* 1994. Т. 114. Вып. 5. С. 581–594.
6. *Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K., Leermakers F.A.M.* // *Phys.Rev. E* 67. 2003. V. 67. № 1: e011909. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.67.011909>
7. *Kenny J.G., Ward D., Josefsson E., Jonsson I.M., Hinds J., Rees H.H., Lindsay J.A., Tarkowski A., Horsburgh M.J.* // *PLoS One.* 2009. V. . № 2. e4344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004344>

8. *van Eijk E., Wittekoek B., Kuijper E.J., Smits W.K.* // J. Antimicrob. Chemother. 2017. V.72. № 5. P. 1275–1284.
9. *Kabara J., Swieczkowski D., Conley A., Truant J.* // J. Antimicrob Agents Chemother. 1972.V. 2. № 1. P. 23–28.
10. *Yoon B.K., Jackman J.A., Valle-González E.R., Cho N.J.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 4. e1114. <https://doi.org/10.3390/ijms19041114>
11. *Zheng C.J., Yoo J.S., Lee T.G., Cho H.Y., Kim Y.H., Kim W.G.* // FEBS Lett. 2005. V. 579. № 23. P. 5157–5162.
12. *Desbois A.P., Smith V.J.* // Appl. Microbiol Biotechnol. 2010. V. 85. P. 1629–1642.
13. *Desbois A.P.* // Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2012. V. 7. № 2. P. 111–122.
14. *Jackman J.A., Yoon B.K., Li D., Cho N.J.* // Molecules. 2016. V. 21. № 3. e305. <https://doi.org/10.3390/molecules21030305>
15. *Fischer C.L.* // Antibiotics. 2020. V. 9. № 2. e75. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020075>
16. *Carson D.D., Daneo-Moore L.* // J. Bacteriol. 1980. V. 141. № 3. P. 1122–1126.
17. *Thompson L., Cockayne A., Spiller R.C.* // Gut. 1994. V. 35. № 11. P. 1557–1561.
18. *Bergsson G., Arnfinnsson J., Steingrímsson O., Thormar H.* // APMIS. 2001. V. 109. № 10. P. 670–678.
19. *Avis T.J., Bélanger R.R.* // Appl. Environ. Microbiol. 2001. V. 67. № 2. P. 956–60.
20. *Guimarães A., Venâncio A.* // Toxins. 2022. V. 14. № 3. e188. <https://doi.org/10.3390/toxins14030188>
21. *Greenway D.L., Dyke K.G.* // J. Gen. Microbiol. 1979. V. 115. № 1. P. 233–245.
22. *Won S.R., Hong M.J., Kim Y.M., Li C.Y., Kim J.W., Rhee H.I.* // FEBS Lett. 2007. V. 581. № 25. P. 4999–5002.
23. *Casillas-Vargas G., Ocasio-Malavé C., Medina S., Morales-Guzmán C., Del Valle R.G., Carballeira N.M., Sanabria-Ríos D.J.* // Prog. Lipid Res. 2021. V. 82. e101093. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101093>
24. *Parsons J.B., Yao J., Frank M.W., Jackson P., Rock C.O.* // J. Bacteriol. 2012. V. 194. № 19. P. 5294–304.
25. *Li X.C., Jacob M.R., ElSohly H.N., Nagle D.G., Smillie T.J., Walker L.A. et al.* // J. Nat. Prod. 2003. V. 66. № 8. P. 1132–1135.
26. *Sanabria-Ríos D.J., Morales-Guzmán C., Mooney J., Medina S., Pereles-De-León T., Rivera-Román A. et al.* // Lipids. 2020. V. 55. № 2 P. 101–116.
27. *Tomašič T., Katsamakos S., Hodnik Ž., Ilaš J., Brvar M., Solmajer T. et al.* // J. Med. Chem. 2015. V. 58. № 14. P. 5501–5521.
28. *Withey J.H., Nag D., Plecha S.C., Sinha R., Koley H.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. V. 59. № 12. P. 7471–7476.
29. *Liaw S.J., Lai H.C., Wang W.B.* // Infect Immun. 2004. V. 72. № 12. P. 6836–6845.
30. *Clarke S.R., Mohamed R., Bian L., Routh A.F., Kokai-Kun J.F., Mond J.J. et al.* // Cell Host Microbe. 2007. V. 1. № 3. P. 199–212.
31. *Stenz L., François P., Fischer A., Huyghe A., Tangomo M., Hernandez D. et al.* // FEMS Microbiol. Lett. 2008. V. 287. № 2. P. 149–155.
32. *Davies D.G., Marques C.N.* // J. Bacteriol. 2009. V. 191. № 5. P. 1393–1403.
33. *Nicol M., Alexandre S., Luizet J.B., Skogman M., Jouenne T., Salcedo S.P., Dé E.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 1. e214. <https://doi.org/10.3390/ijms19010214>
34. *Fluhr J.W., Kao J., Jain M., Ahn S.K., Feingold K.R., Elias P.M.* // J. Invest. Dermatol. 2001. V. 117. № 1. P. 44–51.
35. *Hiltunen T., Virta M., Laine A.L.* // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological. 2017. V. 372. № 1712. P. 1–7.
36. *Getino M., Sanabria-Ríos D.J., Fernández-López R., Campos-Gómez J., Sánchez-López J.M., Fernández A., Carballeira N.M., de la Cruz F.* // mBio. 2015. V. 6. № 5. e01032-15. <https://doi.org/10.1128/mbio.01032-15>
37. *Palencia-Gándara C., Getino M., Moyano G., Redondo S., Fernández-López R., González-Zorn B., de la Cruz F.* // mBio. 2021. V. 12. № 4. e8406284. <https://doi.org/10.1128/mbio.01277-21>
38. *Rémy B., Mion S., Plener L., Elias M., Chabrière E., Daudé D.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 9. e203. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00203>
39. *Widmer K.W., Soni K.A., Hume M.E., Beier R.C., Jesudhasan P., Pillai S.D.* // J. Food Sci. 2007. V. 72. № 9. P. M363–M368.
40. *Lee J.H., Kim Y.G., Khadke S.K., Lee J.* // Microb. Biotechnol. 2021. V. 14. № 4. P. 1353–1366.
41. *Марданова А.М., Богомольная Л.М., Романова Ю.Д., Шарипова М.П.* // Микробиология. 2014. № 1.С. 3. С. 54–59.
42. *Blanco P., Hernando-Amado S., Reales-Calderon J.A., Corona F., Lira F., Alcalde-Rico M., Bernardini A., Sanchez M.B., Martinez J.L.* // Microorganisms. 2016. V. 4. № 1. e14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010014>
43. *Baharoglu Z., Mazel D.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. V. 55. № 5. P. 2438–2441.
44. *Dasagrandhi C., Kim Y.S., Kim I.H., Hou C.T., Kim H.R.* // Indian J. Microbiol. 2017. V. 57. № 4. P. 461–469.
45. *Costa S.S., Sobkowiak B., Parreira R., Edgeworth J.D., Viveiros M., Clark T.G. et al.* // Front. Genet. 2019. V. 9. e710. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00710>

46. Chan B.C., Han X.Q., Lui S.L., Wong C.W., Wang T.B., Cheung D.W. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2015. V. 67. № 1. P. 107–116.
47. Sun C.Q., O'Connor C.J., Robertson A.M. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. V. 36. № 1–2. P. 9–17.
48. Wille J.J., Kydonieus A. // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2003. V. 16. № 3. P. 176–187.
49. Anzaku A.A., Akyala J.I., Juliet A., et al. // *Ann. Clin. Lab. Res.* 2017. 5: 2.
50. Nagase S., Matsue M., Mori Y., Honda-Ogawa M., Sugitani K., Sumitomo T. et al. // *J. Wellness Health Care.* 2017. V. 41. № 1. P. 87–95.
51. Kitahara T., Koyama N., Matsuda J., Aoyama Y., Hirakata Y., Kamihira S. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27. № 9. P. 1321–1326.
52. Watanabe T., Yamamoto Y., Miura M., Konno H., Yano S., Nonomura Y. // *J. Oleo Sci.* 2019. V. 68. № 3. P. 291–296.
53. Yang H.T., Chen J.W., Rathod J., Jiang Y.Z., Tsai P.J., Hung Y.P. et al. // *Front Microbiol.* 2017. V. 8. e2635. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02635>
54. Shilling M., Matt L., Rubin E., Visitacion M.P., Haller N.A., Grey S.F., Woolverton C.J. // *J. Med. Food.* 2013. V. 16. № 12. P. 1079–1085.
55. Undecylenic acid. Monograph. *Altern. Med. Rev.* 2002. V. 7. № 1. P. 68–70.
56. Marounek M., Skřivanová E., Rada V. // *Folia Microbiologica.* 2003. V. 48. P. 731–735.
57. Dubos R.J. // *J. Exp. Med.* 1947. V. 85. № 1. P. 9–22.
58. Souza J.L., da Silva A.F., Carvalho P.H., Pacheco B.S., Pereira C.M., Lund R.G. // *Arch. Oral. Biol.* 2014. V. 5. № 9. P. 880–886.
59. Choi W.H. // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2016. V. 9. № 2. P. 125–129.
60. Sun M., Dong J., Xia Y., Shu R. // *Microb Pathog.* 2017. V. 107. P. 212–218.
61. Coraça-Huber D.C., Steixner S., Wurm A., Nogler M. // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 4. e334. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040334>
62. Sun M., Zhou Z., Dong J., Zhang J., Xia Y., Shu R. // *Microb. Pathog.* 2016. V. 99. P. 196–203.
63. Correia M., Michel V., Matos A.A., Carvalho P., Oliveira M.J., Ferreira R.M., Dillies M.A., Huerre M., Seruca R., Figueiredo C., Machado J.C., Touati E. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 4. e35072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035072>
64. Korosh T., Jordan K.D., Wu J.S., Yarlett N., Upmacis R.K. // *J. Eukaryot. Microbiol.* 2016. V. 63. № 2. P. 153–161.
65. Seabra C.L., Nunes C., Gomez-Lazaro M., Correia M., Machado J.C., Gonçalves I.C. et al. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 519. № 1–2. P. 128–137.
66. Das U.N. // *J. Adv. Res.* 2018. V. 11. P. 57–66.

Mechanisms of the Antimicrobial Action of Fatty Acids (Review)

E. S. Obukhova^{a,*} and S. A. Murzina^{b,**}

^a*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185003 Russia*

^b*Institute of Biology of the Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, 185910 Russia*

**e-mail: Obyhova_elen@mail.ru*

***e-mail: murzina.svetlana@gmail.com*

Among the diverse biological activities of fatty acids, the ability to kill or inhibit the growth of microorganisms can be distinguished. Despite the fact that the antibacterial mechanisms of fatty acids are not fully understood, the most common target of action is the cell membrane, where FAs mediate an increase in permeability and subsequent cell lysis, lead to disruption of the electron transport chain, uncoupling of oxidative phosphorylation, and inhibit enzymatic activity and nutrient intake. In addition to acting on cell membranes, FAs have the ability to disrupt the metabolic processes of microorganisms, inhibit DNA/RNA replication, and affect the expression of virulence genes. In addition, non-traditional mechanisms of the antimicrobial action of FAs are currently being described, such as inhibition of horizontal gene transfer, quorum sensing, and disruption of the efflux pump. The variety of antimicrobial mechanisms and a wide range of their activity determine the high biotechnological potential of fatty acids and make further studies of the mechanisms of action on biological systems relevant.

Keywords: fatty acids, antimicrobial activity, antibacterial lipids